

Фармакогенетические аспекты наркологических заболеваний

Кибитов А.О.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии»
Минздрава РФ, Москва

Резюме. Болезни зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) представляют собой «фармакогенетические» заболевания, развивающиеся в результате патологической и генетически обусловленной реакции ЦНС на осознанное и регулируемое индивидуумом самостоятельно, употребление фармакологического агента — ПАВ. Генетические различия в фармакодинамике ПАВ могут формировать индивидуальный уровень генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ, который можно рассчитать при условии выявления валидных генетических маркеров, отличающих «респондеров» (заболевших) от «нон-респондеров» (здоровых). Дальнейшие генетические исследования в наркологии на основе строгого доказательного дизайна и патогенетического подхода к формированию генетической панели с включением генов дофаминовой и опиоидной систем помогут оценить: 1) генетическое влияние на эффекты ПАВ, зависящие от уровня генетического риска; 2) сам уровень генетического риска; 3) влияние генетических вариантов на эффективность фармакотерапии заболевания. Необходимо учитывать влияние этнической принадлежности, пола и возраста пациентов, сопутствующих соматических и психических заболеваний, сочетанного приема других препаратов и разных видов ПАВ, толерантности, низкого комплаенса при отсутствии объективных лабораторных тестов.

Ключевые слова: наркология, генетика, наследственность, фармакогенетика, генетический риск, полиморфизм генов, опиоидные рецепторы, дофамин

Pharmacogenetic aspects of substance use disorders

Kibitov A.O.

Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow

Summary. The substance use disorders Diseases of substance dependence (SAW) represent the «pharmacogenetic» diseases caused by abnormal and genetically determined response of the CNS to use of the substance of abuse (SA), conscious and regulated by person itself. Genetic differences in the pharmacodynamics of SA can shape the individual level of genetic risk for disease, which can be calculated, provided valid identification of genetic markers that distinguish the «responders» (ill) from «non-responders» (healthy). Further genetic studies in addiction using strict evidence-based design and pathogenetic panel with dopamine and opioid genes will help to assess: 1) the genetic influence on the effects of SA, depending on the level of genetic risk; 2) to assess the level of genetic risk itself; 3) the effect of genetic variants on the effectiveness of pharmacotherapy of the disease. It is necessary to consider the impact of ethnicity, gender and age of patients, concomitant somatic and mental illness, combined administration of other medicines and variety of substances of abuse, tolerance, poor compliance in the absence of objective laboratory tests.

Key words: drug and alcohol abuse, genetics, heredity, pharmacogenetics, genetic risk, gene polymorphism, opioid receptors, dopamine

Актуальность фармакогенетических исследований, изучающих генетическое влияние на индивидуальные эффекты фармакологических препаратов [12], обусловлена широкими перспективами развития эффективной персонализированной терапии на основе генетического тестирования пациентов, которое активно внедряется в клиническую практику и становится рутинным методом лабораторной диагностики. Уровни и спектры генетического влияния значительно варьируют, разнообразны и эффекты фармакологических средств, изучаемые с использованием генетических методов: прямые, косвенные, побочные, дозо-зависимые, комбинированные (эффекты сочетаний препаратов), эффекты переносимости, эффекты способа введения и доставки, курсовых приемов и постоянного употребления, имплантатов и депо.

Феномен генетического полиморфизма — существование в популяции различных вариантов структуры генов (полиморфных локусов или полиморфизмов), считается генетической основой как индивидуальной подверженности мультифакториальным и полигенным болезням наследственного предрасположения, так и разнообразия вариантов ответа на фармакологические препараты, в том числе, и психоактивные вещества (ПАВ). К болезням предрасположения относятся большинство психических заболеваний, в том числе и болезни зависимости от психоактивных веществ (ПАВ).

Основные концепции фармакогенетики

Основная парадигма фармакогенетического анализа — концепция «ответа на препарат» с вы-

явлением «отвечающих» («респондеры») и «не отвечающих» (нон-респондеры) индивидуумов. Встречаются пациенты с парадоксальной или аверсивной реакцией, когда индивидуальный эффект препарата противоположен его номинальному терапевтическому эффекту. При анализе побочных эффектов выделяют группы по их выраженности.

Задача фармакогенетического исследования в схематичном виде состоит в соотнесении эффекта препарата или «фенотипа» с «генотипом» — набором генов и их полиморфных вариантов, вероятных «виновников» различий в эффекте препарата, и выявлении достоверного влияния генотипа на фенотип. Анализ фенотипа проводят на основании клинических и лабораторных данных, в том числе инструментальной диагностики и чем больше возможностей количественной оценки валидных объективных показателей, тем выше качество и надежность оценки влияния генотипа на эффект препарата. Анализ генотипа проводят на основании теоретических и экспериментальных данных о роли той или иной биохимической системы в биотрансформации препарата (фармакокинетика) или в терапевтическом эффекте (гены «мишеней» препарата — фармакодинамика) с использованием данных генетических исследований — как полногеномных, так и исследований генов-кандидатов [31;33]. Уровень специфичности выбора генов не высок, с учетом того, что биотрансформация большинства ксенобиотиков происходит в одних и тех же системах, а знания о «мишенях» препарата часто условны или опираются только на информацию производителя.

Результатом стандартного фармакогенетического исследования является утверждение, что носители тех или иных генетических вариантов (полиморфизмов) являются, с определенной долей вероятности, респондерами или нон-респондерами на изучаемый препарат. Сравнительная простота анализа генетического влияния на фармакокинетику позволяет подразделять пациентов как «метаболайзеров» разного уровня (быстрые, сверхбыстрые, медленные, сверхмедленные) и проводить анализ соотношения «доза — эффект», часто с учетом выраженности побочных эффектов. При анализе генетического контроля фармакодинамики говорят о том, что с определенной вероятностью препарат более эффективен у носителей определенного генотипа «мишени». Попытка одновременного анализа двух сторон фармакогенетического влияния усложняет задачу на порядок и часто становится не выполнимой.

Проблемы и ограничения фармакогенетического подхода

Основными проблемами являются сложность комплексного анализа генетических и клинических переменных и акцент на фармакокинетику в ущерб фармакодинамике: 90% исследований изучают генетический контроль систем биотрансформации и только около 10% посвящены гене-

тическому контролю мишеней, хотя и являются наиболее интересными с фармакологической точки зрения. Очевидна необходимость максимально строгого доказательного дизайна исследований и расширение области изучения в сторону генетического влияния на мишени фармакологических средств.

Фармакогенетические исследования чаще всего проводятся с использованием протоколов и дизайна клинических испытаний препаратов, однако имеется ряд важных ограничений, приводящих к серьезной гетерогенности когорты, усложняющих дизайн и интерпретацию результатов. Рассмотрим эти ограничения с учетом их роли при применении фармакогенетического подхода к наркологическим заболеваниям [24].

Этническая принадлежность существенно влияет на результаты фармакогенетических исследований, имеются межэтнические различия геномов и распределения частот полиморфизмов. Сравнительные исследования полиэтнических микс-популяций (США, Россия) с относительно однородными популяциями дают противоречивые результаты и многие генетические маркеры, найденные в одной популяции, оказываются не актуальными в другой [33], что особенно важно с учетом межпопуляционных различий в употреблении ПАВ

Влияние пола: геномы и распределение частот полиморфизмов и «эффекты» одних и тех же полиморфизмов различны у мужчин и женщин. Клинические испытания, как правило, проводят на смешанных выборках и последующие сравнительные исследования «мужских» и «женских» выборок, а также выборок с разными гендерными долями дают противоречивые результаты. В наркологии эта проблема приобретает дополнительный смысл: имеются доказательства межполовых различий в эффекте ПАВ и клинических проявлениях заболевания, в том числе обусловленных генетически [41].

Возраст: системы генетического контроля, с одной стороны, находятся под влиянием биохронологических процессов, а с другой стороны, сами могут эти процессы регулировать. Системы биотрансформации и «мишени» препаратов изменяют свою активность с возрастом, причем, как правило, нет прямой связи «возраст-активность» для разных систем и органов. В когортах для клинических испытаний, как правило, известен лишь «средний возраст» когорты, а сравнительные исследования выборок «молодых» и «пожилых» пациентов и разные возрастные доли (процент молодых и пожилых пациентов в изучаемой когорте) вновь дают противоречивые результаты. Известно, что период приобщения к употреблению ПАВ приходится на подростковый возраст и генетическое влияние существенно различается при сравнительной оценке у пациентов разных возрастных групп. Уровень комплайенса также различается у пациентов разного возраста, в том числе и за счет «внешнего» комплайенса у молодых пациентов путем родительского контроля [9; 10].

Сопутствующие заболевания вносят свой вклад в результат исследования и часто не учитываются и не контролируются. Известны «перекрестные» эффекты полиморфизмов, когда один и тот же генетический вариант оказывает разный эффект на риск развития либо эффект терапии разных заболеваний. Системы биотрансформации и «мишени» препаратов могут изменять свою активность как в процессе развития, так и в результате другого заболевания. При проведении клинических испытаний на когортах с конкретным диагнозом остальные диагнозы либо не известны, либо не учитываются и могут быть распределены в когортах случайно. Значительная соматическая заболеваемость у наркологических пациентов с широким спектром тяжелых, в том числе, инфекционных заболеваний, включая ВИЧ, а также тяжелых поражений печени — органа, где происходит практически вся биотрансформация ксенобиотиков, накладывает существенные ограничения как на дизайн исследований, так и на качество оценки результатов. Выраженная стадийность наркологических заболеваний с нарастанием соматической тяжести, особенно алкогольной зависимости, требует максимально жесткого диагностического контроля при формировании выборки пациентов. Очевидно, что соматическая тяжесть существенно влияет на эффект любого препарата для лечения болезней зависимости от ПАВ.

Сочетанный прием других препаратов также модифицирует результат фармакогенетического исследования. Важны уже упомянутые «перекрестные» эффекты полиморфизмов, но уже в отношении влияния других препаратов, под действием которых и системы биотрансформации, и «мишени» препаратов могут изменять свою активность.

Толерантность связана с важными вопросами: не является ли этот показатель результатом «перекрестной» толерантности и где сформирована толерантность: в системе биотрансформации и/или в «мишени» препарата? Контроль «чистоты» когорты от прочих препаратов часто формален или основан на сообщениях самих больных, а сравнительные исследования выборок с разной «чистотой» пациентов дают противоречивые и часто противоположные результаты. В фармакогенетических исследованиях болезней зависимости от ПАВ эта проблема приобретает особую остроту: сочетанное употребление различных видов ПАВ является не исключением, а правилом в современной медицинской практике. ПАВ часто различны по механизму первичного действия, паттерны их употребления значительно варьируют. Проблемы дифференциальной и точной диагностики в этом случае приводят к гетерогенности выборок и особенно сильно влияют на результаты исследований эффективности фармакологических препаратов для лечения болезней зависимости.

Другим аспектом проблемы является «наркогенность» ряда фармакологических средств («аптечные» препараты, вызывающие зависимость, антидепрессанты, антиконвульсанты (прегаблин)

и проч.), употребление которых в рамках терапии совершенно других заболеваний может приводить к развитию зависимости от них и неминуемо искажает результаты фармакогенетического исследования. Толерантность к ПАВ, изменяющаяся в процессе развития наркологического заболевания, требует крайне осторожного анализа в рамках фармакогенетического исследования [66], особенно с учетом известных клинических фактов о перекрестной толерантности к разным ПАВ.

Особенности фармакогенетических исследований в психиатрии и наркологии

Фармакогенетические исследования в психиатрии и наркологии сопряжены с дополнительными трудностями, специфическими для заболеваемости психической сферы.

Этиопатогенетические концепции психических заболеваний носят гипотетический характер, что осложняет выбор генетических панелей при попытке связать механизм действия препарата с эффектом генов, изучаемых в исследовании. Имеет место объединение представлений о патогенезе разных нозологий вокруг нескольких взаимосвязанных нейромедиаторных систем: дофаминовые (ДА), норадреналиновые (НА), серотониновые (5НТ), ГАМК и т.д. гипотезы патогенеза депрессивных расстройств, аддиктивных состояний, шизофрении, ряда пограничных психических расстройств. Известно мощное, но не ясное и малоизученное влияние нейроэндокринной системы и ее регуляции как на этиопатогенез психических, в том числе и наркологических, заболеваний, так и на эффективность терапии и развитие побочных эффектов.

Проблемы диагностики психических расстройств порождают трудности как при формировании диагностически гомогенных когорт пациентов, так и при оценке эффекта терапии: формальные и внутренние противоречия диагностических и статистических систем (МКБ и DSM), либо диагностика вне систем на основе «клинического опыта»; нарастающая синдромальность диагностики, в частности в рамках тех же МКБ и DSM; значительный патоморфоз психических и наркологических заболеваний.

Высокий уровень коморбидности существенно затрудняет планирование фармакогенетических исследований и искажает их результаты. Большая часть психиатрических пациентов страдает двумя и более психическими заболеваниями, в том числе, аддикциями. Известны трудности дифференциальной диагностики и выявления первичного заболевания при проведении когортных исследований, существенный фактор — появление новых для пациента заболеваний, вызванных длительным приемом препаратов. Затрудняет анализ и выявленное в последних полногеномных исследованиях существенное генетическое «перекрывание», когда одни и те же полиморфизмы обнаруживают связь с различными психическими заболеваниями, в том числе, и болезнями зависимости от ПАВ [47].

Низкий уровень комплаенса психиатрических, и, в особенности, наркологических пациентов [9], является решающим фактором при анализе эффекта препарата. Если имеется особенно низкий комплаенс к изучаемому препарату, то результат фармакогенетического исследования в принципе не является достоверным, при этом возможны дополнительные, иногда очень важные находки, если удастся выявить генетическое влияние собственно на уровень комплаенса, возможно, за счет генетического контроля черт личности, характера и темперамента [14]. Низкий комплаенс из-за значительных побочных эффектов вносит искажение в результат исследования в этом случае за счет разной переносимости препарата, которая также может иметь генетический контроль, но совершенно иной по природе. Уровень комплаенса существенно меняется при патронаже за счет контроля приема таблетированных форм препарата [7], а устранение влияния комплаенса возможно при применении препаратов депо или пролонгов.

Лабораторные тесты и инструментальные исследования в психиатрии и наркологии, в отличие от соматической медицины, не применяются в качестве количественных параметров для объективизации анализа эффекта препарата по причине отсутствия надежных, верифицированных и объективных методик. Возможность объективизации эффекта повышается при использовании валидизированных международных клинических шкал и максимально строгого доказательного дизайна [34].

Болезни зависимости от ПАВ как фармакогенетические заболевания

Болезни зависимости от ПАВ представляют собой уникальный класс «фармакогенетических» заболеваний: их развитие можно описать как своеобразную патологическую реакцию организма, прежде всего ЦНС, на осознанное, регулируемое индивидуумом самостоятельно, употребление фармакологического агента — ПАВ. Индивидуальный эффект ПАВ и результат такого фармакологического воздействия в виде развития заболевания находятся под существенным генетическим контролем, что повышает шансы прямого фармакогенетического анализа и делает возможным раскрытие с его помощью механизмов формирования и поддержания заболевания.

Как было сказано выше, фармакогенетический подход предполагает анализ различий между пациентами в эффективности препарата в зависимости от генетических различий в биологических системах, отвечающих за его фармакодинамику и фармакокинетику. Генетические различия в фармакодинамике ПАВ, описываемые в виде «предрасположенности», могут быть критическими в плане наиболее вероятного исхода — формирования зависимости от ПАВ. Величину этой вероятности можно рассчитать как генетический риск развития заболевания при условии выявления валидных генетических маркеров, отличающих «ре-

спондеров» (заболевших) от «нон-респондеров» (здоровых).

Генетические исследования болезней зависимости от ПАВ являются по сути фармакогенетическими: оценивается генетическое влияние на эффекты ПАВ [25], различные для индивидуумов с разным уровнем генетического риска формирования заболевания, оценивается сам уровень генетического риска [3;4;22], как характеристика уровня «ответа» на ПАВ и, наконец, изучается влияние генетических вариантов на эффективность фармакологических препаратов для лечения заболевания [25;38].

Генетический риск развития зависимости от ПАВ [4,47] является следствием совместного влияния значительного числа генов (полигенность), вклад каждого из которых не велик, однако общий (аддитивный) эффект значителен [3;22] и существенно влияет на возраст манифестации, клиническую динамику и уровень терапевтической резистентности. Индивидуальный уровень генетического риска имеет характер «спектра» и встречается в популяции в разных вариантах: от минимального до максимального, при этом, наибольший уровень генетического риска имеют лица с высокой степенью предрасположенности, с наибольшим давлением «генетического груза» [2].

Высокий уровень генетического риска закономерно увеличивает и общий (мультифакториальный) уровень риска заболевания. Уровень генетического риска является исходным и врожденным, а реализация риска — переход вероятности заболевания в факт заболевания, происходит при совместном действии личностных и социальных факторов (доменов) в рамках биопсихосоциальной модели патогенеза как «триггеров» или «модификаторов» риска. При высоком уровне генетического риска требуется их минимальное воздействие: формирование заболевания «облегчено» и происходит быстро, внешне «самопроизвольно». При невысоком уровне генетического риска, напротив, требуется серьезное совместное воздействие «триггеров» и «модификаторов», развитие заболевания замедленно, клиническая манифестация может быть столь поздней и малозаметной, что такие больные не попадают в поле зрения специалистов.

Эффективность терапии также может зависеть от тех или иных вариантов полиморфизма генов, контролирующих эффекты ПАВ как фармакологического агента. Анализ генотипа фармакогенетического заболевания, в рамках изучения фармакодинамики и важнейших мишеней ПАВ, сопряжен с большими трудностями [54], прежде всего при выборе генов-кандидатов или «нейрохимической мишени» [17;19;31]. Размытость и многовариантность фенотипа заболевания [90], при существенном влиянии семейной отягощенности [2], усложняют проведение фармакогенетических исследований в наркологии и единственным способом решения столь сложной задачи является доказательный дизайн исследования [8] и патогенетический подход к выбору генов-кандидатов [31]

Патогенетический подход предполагает, что все виды ПАВ оказывают единый центральный и важнейший эффект в виде стимуляции ДА нейромедиации в системе подкрепления или награды (reward system) [1,48], результатом которого является развитие патологического влечения и формирование заболевания — зависимости от ПАВ, а периферические или первичные механизмы действия ПАВ различны. Очевидно, что важнейшими генетическими системами для исследования болезней зависимости от ПАВ являются системы генов, контролирующих ДА нейромедиаторную систему [3;5;17]. Однако, часто фармакогенетические исследования болезней зависимости от разных видов ПАВ и эффективности их терапии фокусируются на нейрохимических системах, вовлеченных в первичный механизм действия конкретного вида ПАВ [19;50]. Так, исследование алкогольной зависимости [64] обычно фокусируются на системе ГАМК — глутамата и эндогенной опиоидной системе [24], которая также активно изучается при зависимости от опиатов и кокаина [16], а также системе серотонина [64], в силу ее важной роли в развитии депрессивных расстройств, сопровождающих болезни зависимости: от характерной симптоматики синдрома отмены до большой доли коморбидности. Исследования зависимости от психостимуляторов, как правило, включают гены ДА системы, но ограниченно, в силу того, что белок-трансмембранный переносчик ДА является первичной мишенью этих видов ПАВ, исследования зависимости от каннабиноидов в основном изучают варианты генов эндогенной каннабиноидной системы [54]. Большинство исследований выполнено в области алкогольной зависимости в силу возможности подробного изучения вследствие длительного периода ее формирования и развития, а также широкой распространенности и легальности употребления алкоголя, в отличие от других видов ПАВ.

Проблема анализа связи «доза-эффект», критическая для фармакологии и, как следствие, фармакогенетики, особенно важна при изучении болезней зависимости от ПАВ, где изменение дозы в виде синдрома изменения толерантности является неотъемлемой частью самого заболевания, а фармакологический эффект ПАВ различен на разных стадиях заболевания.

Межиндивидуальная вариабельность объемов потребления алкоголя имеет определенный уровень генетического влияния: 23% вариабельности обеспечивается аддитивными генетическими эффектами, 30% — доминантными (неаддитивными) генетическими эффектами и 47% — эффектами окружающей среды, причем воздействие среды индивидуально [68]. Имеются различия между мужчинами и женщинами и индивидуумами разного возраста, что подтверждает важность контроля этих факторов при планировании и анализе результатов фармакогенетических исследований. Например, социо-экономический статус оказывает заметное влияние на взаимодействие гене-

тических и средовых факторов, обуславливающих объемы потребления алкоголя [32].

В полногеномном ассоциативном исследовании выявлена связь генетических полиморфизмов с показателем объема потребления алкоголя (максимальное количество стандартных доз за 24 часа) [55]. Показано существенное и разнообразное влияние нескольких семейств генов на объемы потребления алкоголя [56] и связь дозы и эффекта ПАВ [66], причем индивидуальные различия с учетом сочетания «позитивных» и негативных» эффектов ПАВ настолько существенны, что необходимы валидные инструменты для индивидуальной оценки этой связи: как для изучения ее трансформации в процессе развития заболевания, так и при анализе эффектов терапии.

Большое значение исторически придается изучению генетического контроля фармакокинетики алкоголя — генам алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, ряд полиморфизмов которых вызывают блокировку метаболического пути переработки алкоголя, фактически имитируя эффект дисульфирама (антабус, тетурам), известного и активно используемого препарата аверсивной терапии алкогольной зависимости [64]. Наибольшая частота этих полиморфизмов наблюдается в восточной Азии («восточный ген»), а в России и Европе их частоты в популяции не превышают 0,5%. У носителей этих полиморфизмов при употреблении алкоголя происходит накопление токсического ацетальдегида, которое сопровождается так называемым «флэш синдромом» и тяжелыми последствиями интоксикации, что может препятствовать употреблению алкоголя и, как предполагалось, исключать развитие алкогольной зависимости. Позже оказалось, что носительство этих полиморфизмов не служит препятствием для развития алкоголизма в азиатских популяциях: многие пациенты преодолевают негативный эффект алкоголя и продолжают злоупотребление с дальнейшим развитием алкогольной зависимости. Современные генетические исследования в этих странах учитывают долю таких носителей в когортах для корректного изучения влияния прочих генов, что еще раз подчеркивает первостепенную важность изучения генов, контролирующих фармакодинамику ПАВ на центральном патогенетическом уровне [33, 26].

Перспективным направлением анализа при проведении фармакогенетических исследований болезней зависимости от ПАВ является включение в генетическую панель, наряду с генами первичной мишени ПАВ, еще и генов ДА системы [26]. Концепция молекулярно-генетического профиля (генопрофиля) ДА нейромедиаторной системы [3;5] является примером системного подхода к выбору генов-кандидатов, а генетические маркеры риска развития болезней зависимости от ПАВ в составе генопрофиля представляют собой варианты генов фармакогенетического заболевания, отличающие «респондеров» с высоким уровнем риска развития заболевания от «нон-респондеров» с низким уровнем риска. Не-

которые элементы генопрофиля — гены фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) и белка-переносчика ДА (DAT) оказались фармакогенетическими маркерами риска развития тяжелых осложнений алкогольного абстинентного синдрома — острых алкогольных психозов и судорожных припадков, которые в рамках фармакогенетической концепции можно рассматривать как выраженные побочные эффекты фармакологического агента- алкоголя. Полиморфизм гена DBH достоверно увеличивает риск возникновения «синдрома отмены алкоголя с делирием и судорожными припадками», а полиморфизм гена DAT повышает риск развития «синдрома отмены алкоголя с судорожными припадками» [13].

Мировые исследования терапии болезней зависимости от ПАВ, в основном, сосредоточены на применении препаратов, одобренных для лечения наркологических заболеваний [7;10]: блокаторов опиоидных рецепторов (налтрексон), топирамата и акампросата. Фармакогенетические исследования остаются в рамках этих направлений в связи с тем, что достоверные и валидные результаты могут быть получены только в рамках доказательных клинических исследований [24, 33]. Имеются предположения, что эффект топирамата, антиконвульсанта, применяемого при лечении алкогольной зависимости, может быть связан с полиморфизмом генов глутаматного рецептора, одной из мишеней как алкоголя, так и самого препарата, причем также имеется влияние черт личности и характера на эту связь [45]. Близкие результаты о влиянии полиморфизма генов глутаматной системы получены для эффекта акампросата на длительность периода прекращения употребления алкоголя [40], хотя достоверность результатов находится на границе значимости, что требует воспроизведения исследования на больших выборках пациентов.

Многообещающим подходом к терапии болезней зависимости можно считать применение генотипирования до применения препарата, когда имеется предположения, что эффект терапии будет различен у пациентов с разными вариантами генотипов по полиморфному локусу и максимальный эффект ожидается у носителей определенного генотипа. Примером такого подхода может быть использование противорвотного средства ондансетрона, антагониста 5HT₃ рецепторов, в терапии алкогольной зависимости только у носителей LL генотипа по полиморфному локусу 5-HTTLPR гена белка-переносчика серотонина. Имеются данные, что такие пациенты испытывают более выраженное влечение к алкоголю [58], а ондансетрон у таких и только у таких пациентов снижает объем потребления алкоголя, измеренный в дни его потребления [42]. Расширение генетической панели за счет полиморфизмов генов серотониновых рецепторов HTR3A и HTR3B увеличивают возможности генетической предикции эффективности ондансетрона [37]. Интересно, что эффект антидепрессанта сертралина на снижение потребления алкоголя в ночное время

зависит от варианта полиморфизма 5-HTTLPR, однако серьезным модификатором этого влияния является возраст начала зависимости от алкоголя и выраженность тревожных расстройств [44], что подтверждает важность учета параметров траектории развития зависимости [5] и личностных характеристик в фармакогенетических исследованиях [14].

Достижения и проблемы фармакогенетического подхода к изучению болезней зависимости от ПАВ хорошо видны на примере самого известного и наиболее активно изучаемого полиморфизма — однонуклеотидной замены (SNP) A118G (rs1799971) в кодирующей области гена OPRM1 опиоидного рецептора типа мю (m-OP) [23]. Полиморфизм является достаточно распространенным (носители составляют около 10% популяции), приводит к замене аминокислот аспарагина на аспаргат в позиции 40 (Asn40Asp) белка рецептора и считается функциональным: аффинность m-OP, кодируемого вариантом 118G к эндогенному опиоиду бета-эндорфину в три раза выше, чем у рецептора варианта A118 [18]. В то же время, не было выявлено измененного аффинитета m-OP к большинству исследованных опиоидных пептидов и алкалоидов и в настоящее время не существует ясности в вопросе о том, какие физиологические реакции может вызвать этот полиморфизм [50].

Функциональный характер полиморфизма обеспечил его активное изучение в поиске подтверждений его роли: как гена риска развития алкогольной зависимости [62], как общего гена риска зависимости от ПАВ в целом [29], возможно с вовлечением механизмов чувствительности к стрессу [46]; в функционировании эндогенной опиоидной системы и ее реакции в рамках фармакогенетического подхода [23], как на алкоголь и ПАВ опийного ряда (агонисты опиоидных рецепторов), так и на антагонисты (налтрексон) в рамках терапии зависимости как от опиоидов, так и от алкоголя [16].

Оптимистические первичные исследования сообщили о существенной связи полиморфизма A118G с алкогольной и героиновой зависимостью, однако последующие исследования на различных выборках не подтвердили этих данных, в том числе с учетом этнической стратификации и большей распространенности полиморфизма в азиатских популяциях [43], не выявили связи с семейной историей родительского алкоголизма, с диагнозами алкогольной зависимости или злоупотребления алкоголем [63;69]. В популяции РФ как у пациентов с алкогольной зависимостью, так и у пациентов с зависимостью от героина ни само заболевание, ни семейная отягощенность по наркологическим заболеваниям и ее степень не связаны с полиморфным локусом A118G [6]. Большой мета-анализ 22 работ, описывающих 8000 субъектов с учетом этнической принадлежности, типа и тяжести химической зависимости, строгости отбора контрольных индивидуумов, не выявил связи между полиморфизмом A118G и болезнями зависимости от ПАВ [15].

В то же время, возможно косвенное или опосредованное влияние полиморфизма, в виде специфических «настроек» работы эндогенной опиоидной системы, на формирование факторов риска развития зависимости от ПАВ, например, модуляцию черт личности или склонности к аффективным нарушениям. Однако у здоровых индивидумов и субъектов с зависимостью от ПАВ не выявлено связи A118G с психометрическими личностными показателями [35], а также тревожностью или депрессией, как у взрослых, так и у подростков [39].

Возможно, что у индивидумов с высоким уровнем генетического риска, например, при наличии семейной отягощенности наркологическими заболеваниями, полиморфизм модифицирует как эффект самого ПАВ, так и эффективность терапии заболевания блокаторами опиоидных рецепторов, для которых продукт гена — опиоидные рецепторы выступают непосредственной фармакологической мишенью.

Так, здоровые добровольцы — носители G аллеля, по сравнению с носителями генотипа AA, имеют более выраженные субъективные ощущения интоксикации, стимулирующего или седативного эффекте алкоголя, среди них в три раза чаще выявляется семейная отягощенность по заболеваниям, связанным с употреблением алкоголя [60]. Влияние семейной отягощенности, наряду с генотипом по полиморфизму A118G, может быть независимым модератором эффекта терапии налтрексоном при лечении алкогольной зависимости [28]. Имеются данные о влиянии локуса A118G на траекторию развития зависимости от алкоголя в сторону более раннего возраста начала заболевания, однако этот эффект существенно модулируется социальными факторами, такими как уровень родительского контроля и уровень девиантного поведения подросткового микроокружения [51]. Видно, что социальные факторы действительно могут выступать модификаторами уровня генетического риска развития зависимости от ПАВ.

Пациенты с тяжелым пьянством — носители G аллеля в сравнении с носителями генотипа AA, имеют существенно более высокий уровень субъективной тяги к алкоголю [69], по данным функциональной магнитно-резонансной томографии, пациенты с алкогольной зависимостью — носители G аллеля в сравнении с гомозиготами AA имеют повышенную чувствительность системы «награды» мозга в сочетании с существенным ограничением возможностей самоконтроля [59]. У лиц, употребляющих алкоголь без признаков зависимости от алкоголя, полиморфизм влияет на желание употреблять алкоголь и частоту употребления, причем эффект модулируется импульсивностью как чертой личности [57], а сочетание вариантов полиморфизма по локусам OPRM1 A118G и DAT1 40 н.п. VNTR гена трансмембранного переносчика ДА существенно влияет на субъективный эффект алкоголя у употребляющих алкоголь индивидумов [61], что подтверждает тесное вза-

имодействие ДА и эндогенной опиоидной систем и перспективность совместного анализа их генетических вариантов.

Фармакогенетический аспект индивидуальной эффективности терапии зависимости от ПАВ антагонистами опиоидных рецепторов [7] клинически важен и исследования в этой области направлены на выявление субпопуляций пациентов с разной эффективностью такой терапии [16;30;50]. Имеются данные, подтверждаемые мета-анализом, о возможной связи OPRM1 A118G с эффективностью терапии налтрексоном у больных алкогольной зависимостью [20]. Наиболее известные результаты сообщены Oslin D.W. et al. [52]: в слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности налтрексона пациенты с алкогольной зависимостью европейского происхождения, носители G аллеля локуса A118G, на интервале в 12 недель имели существенно более низкие уровни рецидивов и более длительное время до возвращения к тяжелому пьянству, чем носители генотипа AA. Однако в последующих работах этот факт не нашел подтверждения [30;65], такой же результат получен в исследовании пациентов с коморбидными алкогольной зависимостью и депрессивным расстройством [27]. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании влияния полиморфизма A118G на эффективность терапии налтрексоном не был подтвержден и авторами первой многообещающей работы Oslin D.W. et al. 2015 [53], что подтверждает важность строгого дизайна фармакогенетических исследований, необходимость использования плацебо и максимальной степени ослепления [8].

Возможно, эффект полиморфизма слабый и/или сильно зависит от гомогенности выборок [65], имеются данные об эффекте этого полиморфизма, хотя и средней силы, на такой показатель эффективности налтрексона как снижение тяжелого пьянства, но не на показатели отказа от алкоголя [21]. Эффективность восстановления функций печени после детоксикации была лучше у носителей AA генотипа [49], что иллюстрирует влияние сложно контролируемых факторов, искажающих результаты фармакогенетического исследования, в частности, неясной связи полиморфизма гена-мишени препарата и систем биотрансформации. Отмечают, что существенными модераторами эффективности налтрексона при лечении алкогольной зависимости являются семейная отягощенность по алкоголизму, генотип по локусу A118G, а также пол пациентов, уровень влечения к алкоголю и употребление алкоголя перед лечением [28], что еще раз подчеркивает сложность оценки генетического влияния и необходимость контроля максимального числа важных факторов.

В экспериментах на животных показано, что налтрексон оказывает краткосрочный эффект на уровень потребления этанола [36] и, возможно, наиболее эффективными будут его пролонгированные формы [7;9], однако фармакогенетических исследований таких форм не проводилось. Доказательных фармакогенетических исследований

эффективности налтрексона для терапии опиоидной наркомании также не много и результаты остаются предварительными и фокусируются на опиоидной системе [16], однако, различные механизмы активации ДА системы через m-OP для алкоголя и для опиатов [67] делают перспективным изучение этого вопроса с включением в генетическую панель и генов ДА системы.

Для изучения фармакогенетики стабилизации ремиссии опиоидной наркомании с помощью различных лекарственных форм налтрексона (имплантата и пероральной лекарственной формы) было принято двойное слепое рандомизированное плацебо — контролируемое исследование с двойной маскировкой [11]. В рамках патогенетических представлений болезней зависимости от ПАВ как фармакогенетических заболеваний в генетическую панель были включены гены опиоидных рецепторов типов мю (OPRM1) и каппа (OPRK1) и гены, контролирующие важнейшие звенья ДА нейромедиации: фермента катехол-орто-метил-трансферазы (COMT), фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), дофаминовых рецепторов типов 2 (DRD2) и 4 (DRD4), транспортера (трансмембранного переносчика) дофамина (DAT1).

Оказалось, что полиморфные варианты генов ДА системы определяют эффективность терапии опиоидной наркомании налтрексоном независимо от лекарственной формы препарата: ряд полиморфизмов повышает риск рецидива опиоидной зависимости: аллель L локуса 120bp гена DRD4, аллель C локуса NcoI гена DRD2, генотип 9.9 локуса VNTR40bp гена DAT1. Напротив, варианты полиморфизма (CC+CT)-(TT) сочетания генов OPRK1 и DRD2NcoI повышают вероятность завершения программы лечения. В группе перорального налтрексона носители этих же вариантов сочетания OPRK1 — DRD2NcoI имели более высокую вероятность завершения программы лечения, однако эффект был обратным в группе двойного плацебо и не проявлялся вообще в группе с имплантатом налтрексона. Полиморфизмы генов OPRM1, COMT, DBH не влияли на эффект налтрексона. Применение имплантата налтрексона позволяет устранить генетическое влияние на удержание в программе терапии. По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением препарата может повысить эффективность лечения. Показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность стабили-

зации ремиссии у больных опиоидной наркоманией имплантатом налтрексона [11], что не только подчеркивает их взаимную зависимость, но и заставляет сфокусироваться на их одновременном изучении в аспекте эффективной терапии аддиктивных состояний. Патогенетический подход к выбору генетических панелей в сочетании с максимально строгим доказательным дизайном исследования дает возможности выявления генетических маркеров эффективности терапии болезнью зависимости от ПАВ.

Очевидна необходимость проведения дальнейших фармакогенетических исследований в психиатрии и наркологии на основе доказательного подхода с применением новейших достижений молекулярной генетики, геномики, транскриптомики и протеомики. Достоверные и воспроизводимые результаты фармакогенетических исследований в области болезней зависимости от ПАВ, пригодные для переноса в клиническую практику и с выходом на реальную персонализацию терапии и повышение ее эффективности, могут быть получены только при условии максимально строгих методологических подходов в рамках доказательного дизайна, использования больших и гомогенных групп сравнения и корректных статистических методов анализа [38, 24]. Необходимо выделение и использование специфических и адекватных фенотипов, пригодных для количественного анализа [38; 70], например, вариантов траектории развития болезней зависимости от ПАВ [5].

Привлекательными моментами применения фармакогенетического подхода в психиатрии и наркологии, кроме уже перечисленных выше, главным из которых является возможность персонализированных терапевтических подходов [24;34], можно считать следующие: возможности улучшения комплайенса, снижение побочных эффектов и улучшение переносимости в силу необходимости постоянного многолетнего применения препаратов, преодоление нарастающей толерантности к препарату, оценка индивидуальных эффектов комбинированного приема препаратов. При внедрении результатов исследований с учетом высокой стоимости препаратов, необходимости их постоянного, часто пожизненного, приема, активного внедрения лекарственных форм в виде депо или пролонгов необходим серьезный учет фармакоэкономических факторов и «вероятностного» характера результатов любого генетического исследования наркологических заболеваний как болезней наследственного предрасположения.

Литература

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркологии. — 2013. — № 6. — С. 40-59.
2. Кибитов А.О. Генетика наркологических заболеваний: клинко-биологический феномен семейной отягощенности // Наркология. — 2015. — Т. 14. — № 2. — С. 53-68.
3. Кибитов А.О. Молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы у наркологических больных // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2013. — № 1. — С. 38-42.
4. Кибитов А.О. ДНК-диагностика генетического риска развития наркологических заболеваний в рамках медико-генетического кон-

- сультирования: основные принципы и опыт пилотного проекта // *Вопросы наркологии*. — 2012. — № 5. — С. 118-132.
5. Кибитов А.О. Клиническая генетика наркологических заболеваний: роль генов системы дофамина // *Вопросы наркологии*. — 2013. — № 6. — С. 60-80.
 6. Кибитов А.О., Проскуракова Т.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Агibalова Т.В., Шурина А.В., Ромашкин Р.А., Ясиновская Т.Н., Шохонova В.А., Бирюков Б.А. Функциональный полиморфизм A118G гена μ -опиоидного рецептора (OPRM1) у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией сотягощенной наследственностью // *Наркология*. — 2015. — № 6. — С. 44-53.
 7. Крупицкий Е.М. Применение пролонгированного инъекционного налтрексона для профилактики рецидива опиоидной зависимости после детоксикации // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2014. — Т. 114. — № 5-2. — С. 64-72.
 8. Крупицкий Е.М., Борцов А.В. Парадигма доказательной медицины: принципы проведения клинических исследований в наркологии // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2009. — № 1. — С. 4-11.
 9. Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Блохина Е.А., Вербицкая Е.В., Вальгрен В.Ю., Цой-Подосенин М.В., Бушара Н.М., Бураков А.М., Масалов Д.В., Романова Т.Н., Тюрина А.А., Палаткин В.Я., Славина Т.Ю., Алексеева Н.П., Ярославцева Т.С., Костен Т., Ниелсен Д., Вуди Д. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения имлантируемой формы налтрексона пролонгированного действия (продетоксона) для профилактики рецидива опийной наркомании // *Вопросы наркологии*. — 2012. — № 6. — С. 3-27.
 10. Крупицкий Е.М., Илюк Р.Д., Ерышев О.Ф., Цой-Подосенин М.В. Современные фармакологические методы стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов в наркологии // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2009. — № 1. — С. 12-27.
 11. Крупицкий Е.М., Кибитов А.О., Блохина Е.А., Вербицкая Е.В., Бродянский В.М., Алексеева Н.П., Бушара Н.М., Ярославцева Т.С., Палаткин В.Я., Масалов Д.В., Бураков А.М., Романова Т.Н., Сулимов Г.Ю., Костен Т., Ниелсен Д., Звартау Э.Э., Вуди Д. Стабилизация ремиссий у больных опийной наркоманией имплантатом налтрексона: фармакогенетический аспект // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — Т. 115. — С. 14-23. doi: 10.17116/jnevro20151154214-23
 12. Середенин С.Б. *Лекции по фармакогенетике / Учеб. пособие для студентов мед. вузов / С.Б. Середенин*. — Москва. — 2004. — 220 с.
 13. Шувалов С.А., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Ромашкин Р.А., Шурина А.В., Ясиновская Т.Н. Клинические и генетические маркеры риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков у больных алкогольной зависимостью // *Российский психиатрический журнал*. — 2014. — № 6. — С. 41-50.
 14. Aliev F., Wetherill L., Bierut L., Bucholz K.K., Edenberg H., Foroud T., Dick D.M. Genes associated with alcohol outcomes show enrichment of effects with broad externalizing and impulsivity phenotypes in an independent sample // *J. Stud. Alcohol. Drugs*. — 2015. — Vol. 76. — № 1. — P. 38-46.
 15. Arias A., Feinn R., Kranzler H.R. Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the μ -opioid receptor gene with substance dependence: a meta-analysis // *Drug Alcohol Depend.* — 2006. — Vol.83. — № 3. — P. 262-268.
 16. Bauer I.E., Soares J.C., Nielsen D.A. The role of opioidergic genes in the treatment outcome of drug addiction pharmacotherapy: A systematic review // *Am. J. Addict.* — 2015. — Vol.24. — № 1. — P. 15-23. doi: 10.1111/ajad.12172.
 17. Bhaskar L.V., Kumar S.A. Polymorphisms in genes encoding dopamine signalling pathway and risk of alcohol dependence: a systematic review // *Acta Neuropsychiatr.* — 2014. — Vol.26. - N.2. — P. 69-80.
 18. Bond C., LaForge K.S., Tian M., Melia D., Zhang S., Borg L., Gong J., Schluger J., Strong J.A., Leal S.M., Tischfield J.A., Kreek M.J., Yu L. Single-nucleotide polymorphism in the human μ opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1998. — Vol. 95. — № 16. — P. 9608-9613.
 19. Bühler K.M., Giné E., Echeverry-Alzate V., Calleja-Conde J., de Fonseca F.R., López-Moreno J.A. Common single nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research // *Addict. Biol.* — 2015. — Vol.20. — № 5. — P. 845-871. doi: 10.1111/adb.12204.
 20. Chamorro A.J., Marcos M., Mirón-Canelo J.A., Pastor I., González-Sarmiento R., Laso F.J. Association of μ -opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis // *Addict. Biol.* — 2012. — Vol.17 — № 3. — P. 505-512.
 21. Chen A.C., Morgenstern J., Davis C.M., Kuerbis A.N., Covault J., Kranzler H.R. Variation in μ -Opioid Receptor Gene (OPRM1) as a Moderator of Naltrexone Treatment to Reduce Heavy Drinking in a High Functioning Cohort // *J. Alcohol. Drug. Depend.* — 2013. — Vol.1 — № 1. — P.101.
 22. Clarke T.K., Smith A.H., Gelernter J., Kranzler H.R., Farrer L.A., Hall L.S., Fernandez-Pujals A.M., Macintyre D.J., Smith B.H., Hocking L.J., Padmanabhan S., Hayward C., Thomson P.A., Porteous D.J., Deary I.J., Mcintosh A.M. Polygenic risk for alcohol dependence associates with alcohol consumption, cognitive function and social deprivation in a population-based cohort // *Addict. Biol.* — 2015 Apr 10. doi: 10.1111/adb.12245. [Epub ahead of print].
 23. Crist R.C., Berrettini W.H. Pharmacogenetics of OPRM1 // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2014. — Vol.123. — P. 25-33. doi: 10.1016/j.pbb. 2013.10.018.

24. Edenberg H.J., Kranzler H.R. The contribution of genetics to addiction therapy approaches // *Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol.108. — № 1. — P. 86-93.
25. Enoch M.A. Genetic influences on response to alcohol and response to pharmacotherapies for alcoholism // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2014. — Vol. 123. — P. 17-24. doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.001.
26. Forero D.A., López-León S., Shin H.D., Park B.L., Kim D.J. Meta-analysis of six genes (BDNF, DRD1, DRD3, DRD4, GRIN2B and MAOA) involved in neuroplasticity and the risk for alcohol dependence // *Drug. Alcohol. Depend.* — 2015. — Vol. 149. — P. 259-263. doi: 10.1016/j.drugalcdep. 2015.01.017.
27. Foulds J.A., Ton K., Kennedy M.A., Adamson S.J., Mulder R.T., Sellman J.D. OPRM1 genotype and naltrexone response in depressed alcohol-dependent patients // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2015. — Vol. 25. — № 5. — P. 270-273. doi: 10.1097/FPC.000000000000128.
28. Garbutt J.C., Greenblatt A.M., West S.L., Morgan L.C., Kampov-Polevoy A., Jordan H.S., Bobashev G.V. Clinical and biological moderators of response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review of the evidence // *Addiction.* — 2014. — Vol.109. — № 8. — P. 1274-1284. doi: 10.1111/add.12557.
29. Gelernter J., Kranzler H., Cubells J. Genetics of two mu opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects // *Mol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 4. — № 5. — P. 476-483.
30. Gelernter J., Gueorguieva R., Kranzler H.R., Zhang H., Cramer J., Rosenheck R., Krystal J.H. Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2007. — Vol. 31. — № 4. — P. 555-563.
31. Hall F.S., Drgonova J., Jain S., Uhl G.R. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? // *Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol.140. — № 3. — P. 267-279. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.006.
32. Hamdi N.R., Krueger R.F., South S.C. Socioeconomic status moderates genetic and environmental effects on the amount of alcohol use // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2015. — Vol. 39. — № 4. — P. 603-610. doi: 10.1111/acer.12673.
33. Hart A.B., Kranzler H.R. Alcohol dependence genetics: lessons learned from genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2015. — Vol. 39. — № 8. — P. 1312—1327. doi: 10.1111/acer.12792.
34. Hendershot C.S. Pharmacogenetic approaches in the treatment of alcohol use disorders: addressing clinical utility and implementation thresholds // *Addict. Sci. Clin. Pract.* — 2014. — Vol.9. — N.1. — P. 20. doi: 10.1186/1940-0640-9-20.
35. Hernandez-Avila C.A., Covault J., Gelernter J., Kranzler H.R. Association study of personality factors and the Asn40Asp polymorphism at the mu-opioid receptor gene (OPRM1) // *Psychiatr. Genet.* — 2004. — Vol. 14. — № 2. — P. 89-92.
36. Ingman K., Salvadori S., Lazarus L., Korpi E.R., Honkanen A. Selective delta-opioid receptor antagonist N,N(CH3)2-Dmt-Tic-OH does not reduce ethanol intake in alcohol-preferring AA rats // *Addict. Biol.* — 2003. — Vol.8. — № 2. — P. 173-179.
37. Johnson B.A., Seneviratne C., Wang X.Q., Ait-Daoud N., Li M.D. Determination of genotype combinations that can predict the outcome of the treatment of alcohol dependence using the 5-HT(3) antagonist ondansetron // *Am. J. Psychiatry.* — 2013. — Vol.170. — N.9. — P.1020-1031. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12091163.
38. Jones J.D., Comer S.D., Kranzler H.R. The pharmacogenetics of alcohol use disorder // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2015. — Vol.39. — № 3. — P. 391-402. doi: 10.1111/acer.12643.
39. Jorm A.F., Prior M., Sanson A., Smart D., Zhang Y., Tan S., Easteal S. Lack of association of a single-nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene with anxiety-related traits: results from a cross-sectional study of adults and a longitudinal study of children // *Am J. Med. Genet.* — 2002. — Vol.114. — № 6. — P. 659-664.
40. Karpyak V.M., Biernacka J.M., Geske J.R., Jenkins G.D., Cunningham J.M., Ruegg J., Kononenko O., Leontovich A.A., Abulseoud O.A., Hall-Flavin D.K., Loukianova L.L., Schneekloth T.D., Skime M.K., Frank J., Nöthen M.M., Rietschel M., Kiefer F., Mann K.F., Weinshilboum R.M., Frye M.A., Choi D.S. Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate // *Transl. Psychiatry.* — 2014. — Vol.4. — e462. doi: 10.1038/tp.2014.103.
41. Kendler K.S., Edwards A.C., Gardner C.O. Sex differences in the pathways to symptoms of alcohol use disorder: a study of opposite-sex twin pairs // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2015. — Vol.39. — № 6. — P. 998—1007. doi: 10.1111/acer.12694.
42. Kenna G.A., Zywiak W.H., Swift R.M., McGeary J.E., Clifford J.S., Shoaff J.R., Vuittonet C., Frichione S., Brickley M., Beaucage K., Haass-Koffler C.L., Leggio L. Ondansetron reduces naturalistic drinking in nontreatment-seeking alcohol-dependent individuals with the LL 5'-HTTLPR genotype: a laboratory study // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2014. — Vol. 38. — № 6. — P. 1567-1574. doi: 10.1111/acer.12410.
43. Kim S.G., Kim C.M., Kang D.H., Kim Y.J., Byun W.T., Kim S.Y., Park J.M., Kim M.J., Oslin D.W. Association of functional opioid receptor genotypes with alcohol dependence in Koreans // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2004. — Vol. 28. — № 7. — P. 986-990.
44. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., Covault J. 5-HTTLPR genotype and daily negative mood moderate the effects of sertraline on drinking intensity // *Addict. Biol.* — 2013. — Vol. 18. — № 6. — P. 1024-1031. doi: 10.1111/adb.12007.
45. Kranzler H.R., Armeli S., Wetherill R., Feinn R., Tennen H., Gelernter J., Covault J., Pond T. Self-efficacy mediates the effects of topiramate and GRIK1 genotype on drinking // *Addict. Biol.* — 2014. — Dec 15. doi: 10.1111/adb.12207. [Epub ahead of print]

46. Kreek M.J., LaForge K.S. Stress responsivity, addiction, and a functional variant of the human mu-opioid receptor gene // *Mol. Interv.* — 2007. — Vol. 7. — № 2. — P. 74-78.
47. Levey D.F., Le-Niculescu H., Frank J., Ayalew M., Jain N., Kirilin B., Learman R., Winiger E., Rodd Z., Shekhar A., Schork N., Kiefe F., Wodarz N., Müller-Myhsok B., Dahmen N.; Nöthen M., Sherva R., Farrer L., Smith A.H., Kranzler H.R., Rietschel M., Gelernter J., Niculescu A.B. Genetic risk prediction and neurobiological understanding of alcoholism // *Transl. Psychiatry.* — 2014. — May 20;4:e391. doi: 10.1038/tp.2014.29.
48. Leyton M., Vezina P. Dopamine ups and downs in vulnerability to addictions: a neurodevelopmental model // *Trends. Pharmacol. Sci.* — 2014. — Vol.35. — № 6. — P. 268-276. doi: 10.1016/j.tips.2014.04.002.
49. Marini V., Fucile C., Zuccoli M.L., Testino G., Sumberaz A., Robbiano L., Martelli A., Mattioli F. Involvement of the mu-opioid receptor gene polymorphism A118G in the efficacy of detoxification of alcohol dependent patients // *Addict. Behav.* — 2013. — Vol.38. — № 3. — P. 1669-1671. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.09.015.
50. Mayer P., Holtt V. Pharmacogenetics of opioid receptors and addiction // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2006. — Vol. 16. — № 1. — P. 1-7.
51. Miranda R. Jr., Reynolds E., Ray L., Justus A., Knopik V.S., McGeary J., Meyerson L.A. Preliminary evidence for a gene-environment interaction in predicting alcohol use disorders in adolescents // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2013. — Vol. 37. — № 2. — P. 325-331. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01897.x.
52. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R., Pettinati H., Gelernter J., Volpicelli J.R., O'Brien C.P. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients // *Neuropsychopharmacology.* — 2003. — Vol. 28. — № 8. — P. 1546-1552.
53. Oslin D.W., Leong S.H., Lynch K.G., Berrettini W., O'Brien C.P., Gordon A.J., Rukstalis M. Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence: a randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry.* — 2015. — Vol. 72. — № 5. — P. 430-437. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3053.
54. Palmer R.H., Brick L., Nugent N.R., Bidwell L.C., McGeary J.E., Knopik V.S., Keller M.C. Examining the role of common genetic variants on alcohol, tobacco, cannabis and illicit drug dependence: genetics of vulnerability to drug dependence // *Addiction.* — 2015. — Vol. 110. — № 3. — P. 530-537. doi: 10.1111/add.12815.
55. Pan Y., Luo X., Liu X., Wu L.Y., Zhang Q., Wang L., Wang W., Zuo L., Wang K.S. Genome-wide association studies of maximum number of drinks // *J. Psychiatr. Res.* — 2013. — Vol. 47. — № 11. — P. 1717-1724. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.013.
56. Pautassi R.M., Camarini R., Quadros I.M., Miczek K.A., Israel Y. Genetic and environmental influences on ethanol consumption: perspectives from preclinical research // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2010. — Vol. 34. — № 6. — P. 976-987.
57. Pfeifer P., Sariyar M., Eggermann T., Zerres K., Vernaleken I., Tüscher O., Fehr C. Alcohol Consumption in Healthy OPRM1 G Allele Carriers and Its Association with Impulsive Behavior // *Alcohol Alcohol.* — 2015. — Vol. 50. — № 4. — P. 379-384. doi: 10.1093/alcalc/agt019.
58. Pombo S., Ferreira J., Cardoso J.M., Ismail F., Levy P., Bicho M. The role of 5-HTTLPR polymorphism in alcohol craving experience // *Psychiatry Res.* — 2014. — Vol. 218. — № 1-2. — P. 174-179. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.026.
59. Ray L.A., Courtney K.E., Hutchison K.E., Mackillop J., Galvan A., Ghahremani D.G. Initial evidence that OPRM1 genotype moderates ventral and dorsal striatum functional connectivity during alcohol cues // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2014. — Vol. 38. — № 1. — P. 78-89. doi: 10.1111/acer.12136.
60. Ray L.A., Hutchison K.E. A polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and sensitivity to the effects of alcohol in humans // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2004. — Vol. 28. — № 12. — P. 1789-1795.
61. Ray L.A., Bujarski S., Squeglia L.M., Ashenhurst J.R., Anton R.F. Interactive effects of OPRM1 and DAT1 genetic variation on subjective responses to alcohol // *Alcohol Alcohol.* — 2014. — Vol. 49. — № 3. — P. 261-270. doi: 10.1093/alcalc/agt183.
62. Rommelspacher H., Smolka M., Schmidt L.G., Samochowiec J., Hoehe M.R. Genetic analysis of the mu-opioid receptor in alcohol-dependent individuals // *Alcohol.* — 2001. — Vol. 24. — № 2. — P. 129-135.
63. Rouvinen-Lagerström N., Lahti J., Alho H., Kovanen L., Aalto M., Partonen T., Silander K., Sinclair D., Rääkkönen K., Eriksson J.G., Palotie A., Koskinen S., Saarikoski S.T. μ -Opioid receptor gene (OPRM1) polymorphism A118G: lack of association in Finnish populations with alcohol dependence or alcohol consumption // *Alcohol Alcohol.* — 2013. — Vol. 48. — № 5. — P. 519-525. doi: 10.1093/alcalc/agt050.
64. Samochowiec J., Samochowiec A., Puls I., Bienkowski P., Schott B.H. Genetics of alcohol dependence: a review of clinical studies // *Neuropsychobiology.* — 2014. — Vol. 70. — № 2. — P. 77-94. doi: 10.1159/000364826.
65. Thorsell A. The μ -opioid receptor and treatment response to naltrexone // *Alcohol Alcohol.* — 2013. — Vol. 48. — № 4. — P. 402-408. doi: 10.1093/alcalc/agt030.
66. Uhl G.R., Drgonova J., Hall F.S. Curious cases: Altered dose-response relationships in addiction genetics // *Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 141. — № 3. — P. 335-346. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.013.
67. Valenta J.P., Job M.O., Mangieri R.A., Schier C.J., Howard E.C., Gonzales R.A. μ -Opioid receptors in the stimulation of mesolimbic dopamine activity by ethanol and morphine in Long-Evans rats: a delayed effect of ethanol // *Psychopharmacology (Berl).* — 2013. — Vol. 228. — № 3. — P. 389-400. doi: 10.1007/s00213-013-3041-9.
68. van Beek J.H., de Moor M.H., Geels L.M., Willemssen G., Boomsma D.I. Explaining individual differ-

- ences in alcohol intake in adults: evidence for genetic and cultural transmission? // J. Stud. Alcohol. Drugs. - 2014. — Vol. 75. — № 2. — P. 201-210.*
69. van den Wildenberg E., Wiers R.W., Dessers J., Janssen R.G., Lambrichs E.H., Smeets H.J., van Breukelen G.J. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences cue-induced craving for alcohol in male heavy drinkers // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2007.- Vol. 31. — № 1. — P. 1-10.
70. Wetherill L., Agrawal A., Kapoor M., Bertelsen S., Bierut L.J., Brooks A., Dick D., Hesselbrock M., Hesselbrock V., Koller D.L., Le N., Nurnberger J.I. Jr., Salvatore J.E., Schuckit M., Tischfield J.A., Wang J.C., Xuei X., Edenberg H.J., Porjesz B., Bucholz K., Goate A.M., Foroud T. Association of substance dependence phenotypes in the COGA sample // *Addict Biol.* — 2014. — Vol.20. — № 3. — P. 617-627. doi: 10.1111/adb.12153.

Сведения об авторе

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России.
E-mail: druggen@mail.ru